

日本特許庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

JP00/6094

4

18 10 00

REC'D 15 DEC 2000

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年 9月 8日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第253958号

出願人

Applicant(s):

第一製薬株式会社

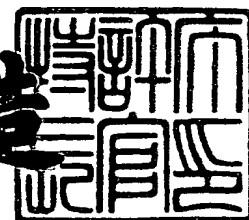
**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年12月 1日

特許長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3096835

【書類名】 特許願

【整理番号】 M99090801A

【提出日】 平成11年 9月 8日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D265/36

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内

【氏名】 佐藤 耕司

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内

【氏名】 高柳 佳弘

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内

【氏名】 岡野 克彦

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内

【氏名】 中山 敬司

【特許出願人】

【識別番号】 000002831

【氏名又は名称】 第一製薬株式会社

【代表者】 森田 清

【電話番号】 03-3680-0151

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005131

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】	明細書	1
【物件名】	要約書	1
【ブルーフの要否】	要	

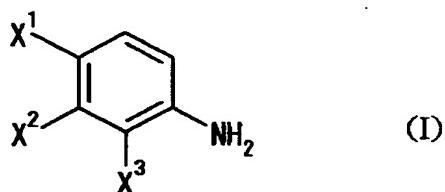
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ベンゾオキサジン誘導体の製造法及びその製造中間体

【特許請求の範囲】

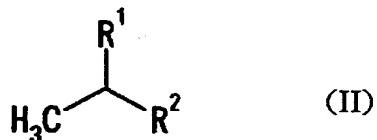
【請求項1】 一般式(I)

【化1】

(式中、X¹、X²及びX³は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表わされる化合物と一般式(II)

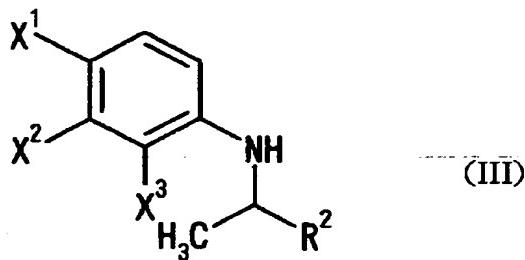
【化2】

[式中、R¹は、脱離基を意味し、R²は、-COOR³または-CH₂OR⁴(R³は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味し、R⁴は、水酸基の保護基を意味する。] を意味する。]

で表わされる化合物を、塩基存在下反応させることを特徴とする一般式(III)

)

【化3】

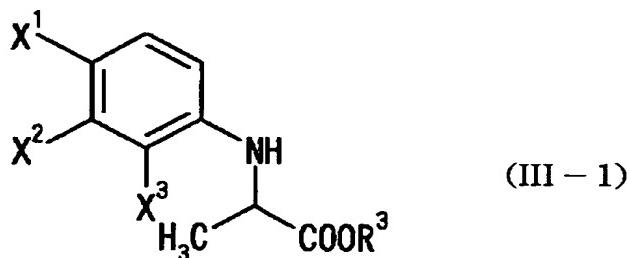
[式中、X¹、X²及びX³は、各々独立してハロゲン原子を意味し、R²は、-COOR³または-CH₂OR⁴

(R³は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味し、R⁴は、水酸基の保護基を意味する。) を意味する。]

で表わされる化合物の製造方法

【請求項2】 一般式 (III-1)

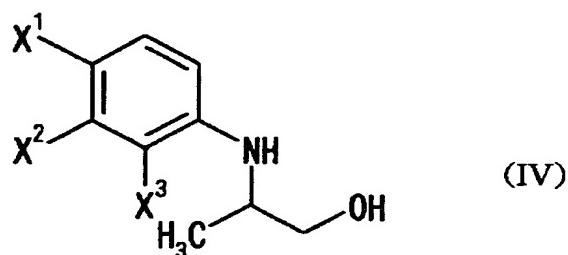
【化4】



(式中、X¹、X²及びX³は、各々独立してハロゲン原子を意味し、R³は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味する。)

で表わされる化合物を、還元することを特徴とする一般式 (IV)

【化5】

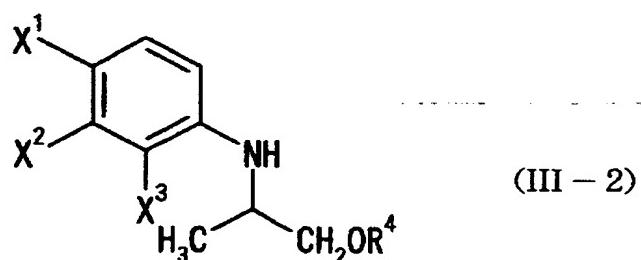


(式中、X¹、X²及びX³は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法

【請求項3】 一般式 (III-2)

【化6】

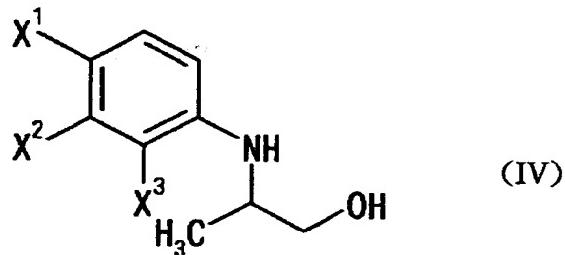


(式中、X¹、X²及びX³は、各々独立してハロゲン原子を意味し、

R^4 は、水酸基の保護基を意味する。)

で表わされる化合物を脱保護することを特徴とする一般式(IV)

【化7】

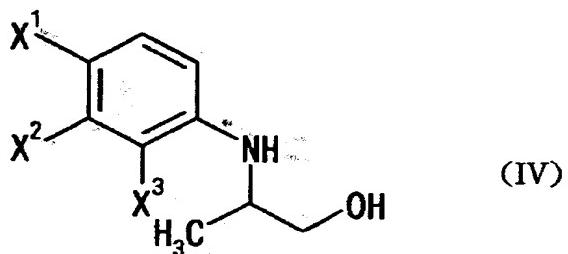


(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法

【請求項4】 一般式(IV)

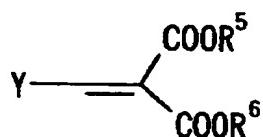
【化8】



(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表わされる化合物と式

【化9】

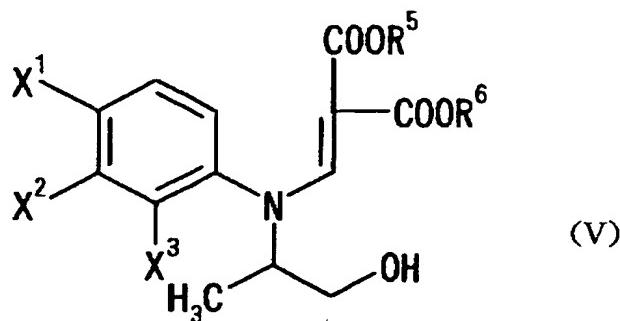


(式中、 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味し、

Y は、アルコキシル基、ハロゲン原子またはジアルキルアミノ基を意味する。)

で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式(V)

【化10】

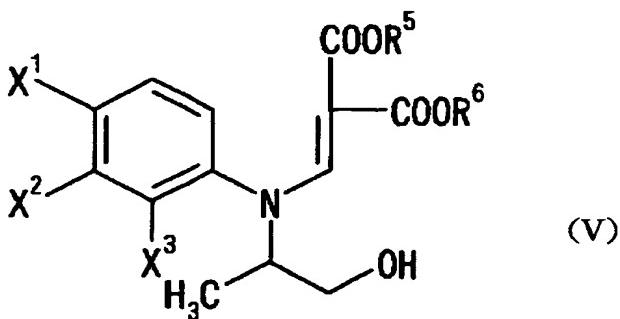


(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法

【請求項5】 一般式 (V)

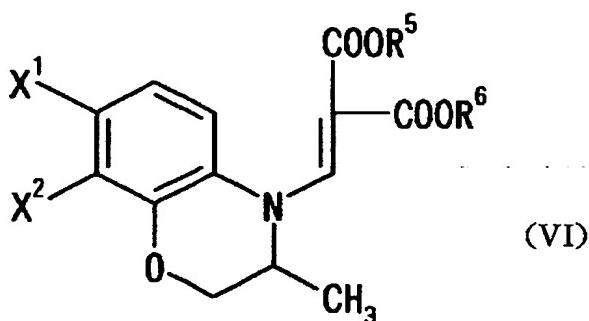
【化11】



(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物を塩基存在下処理することを特徴とする一般式 (VI)

【化12】



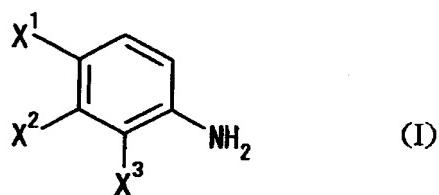
(式中、 X^1 及び X^2 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、

R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法

【請求項6】 一般式(I)

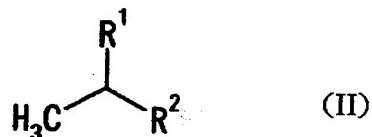
【化13】



(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表わされる化合物と一般式(II)

【化14】



[式中、 R^1 は、脱離基を意味し、

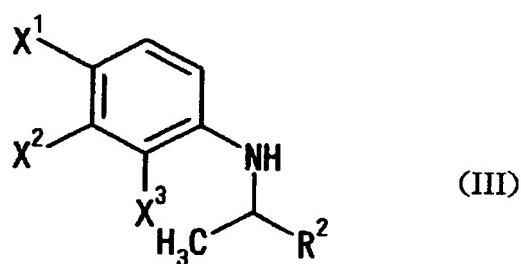
R^2 は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$

(R^3 は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味し、

R^4 は、水酸基の保護基を意味する。)を意味する。]

で表わされる化合物を、塩基存在下反応させ、一般式(III)

【化15】



[式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、

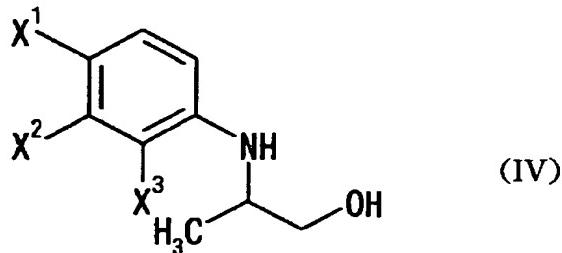
R^2 は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$

(R^3 は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味し、

R^4 は、水酸基の保護基を意味する。)を意味する。]

で表わされる化合物とした後、 R^2 を $-CH_2OH$ に変換して一般式（IV）

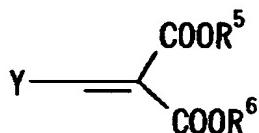
【化16】



（式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。）

で表わされる化合物とし、次に式

【化17】

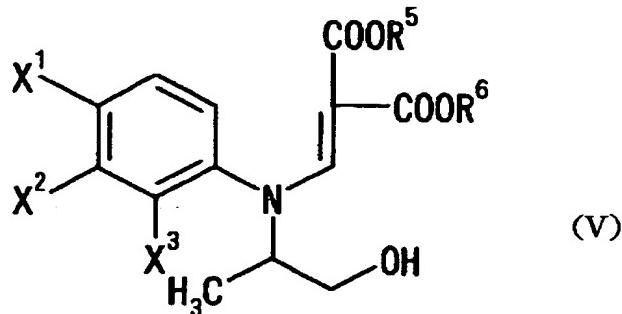


（式中、 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味し、

Y は、アルコキシル基、ハロゲン原子またはジアルキルアミノ基を意味する。）

で表される化合物と反応させ、一般式（V）

【化18】

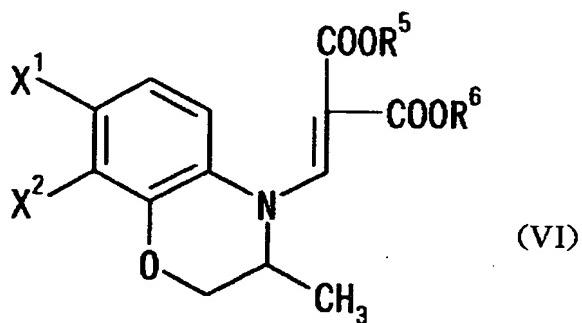


（式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、

R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味する。）

で表わされる化合物を得、そして一般式（V）で表わされる化合物を塩基存在下
処理することを特徴とする一般式（VI）

【化 19】

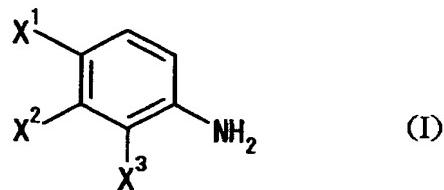


(式中、 X^1 及び X^2 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、
 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法

【請求項 7】 一般式 (I)

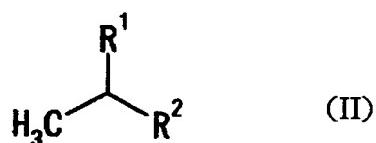
【化 20】



(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表わされる化合物と一般式 (II)

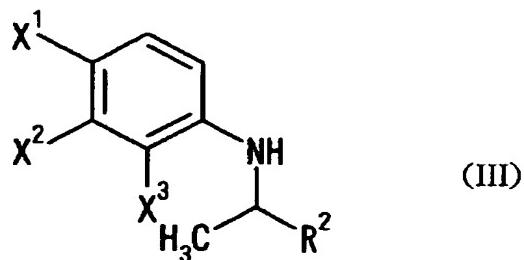
【化 21】



[式中、 R^1 は、脱離基を意味し、
 R^2 は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$
 $(R^3$ は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味し、
 R^4 は、水酸基の保護基を意味する。) を意味する。]

で表わされる化合物を、塩基存在下反応させ、一般式 (III)

【化22】

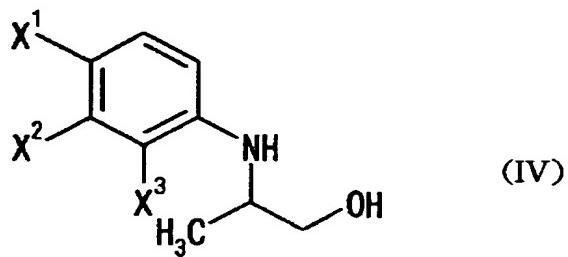


[式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 R^2 は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$

(R^3 は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味し、 R^4 は、水酸基の保護基を意味する。) を意味する。]

で表わされる化合物とした後、 R^2 を $-CH_2OH$ に変換して一般式(IV)

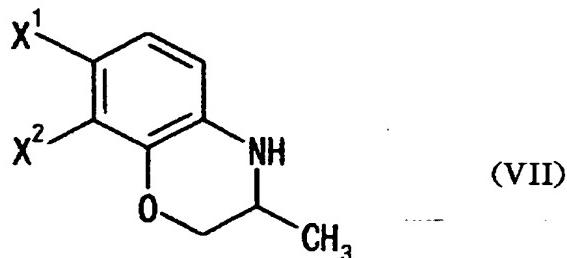
【化23】



(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表わされる化合物とし、次に一般式(IV)で表わされる化合物を塩基存在下処理し、一般式(VII)

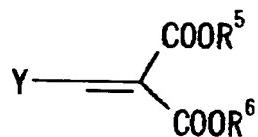
【化24】



(式中、 X^1 及び X^2 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

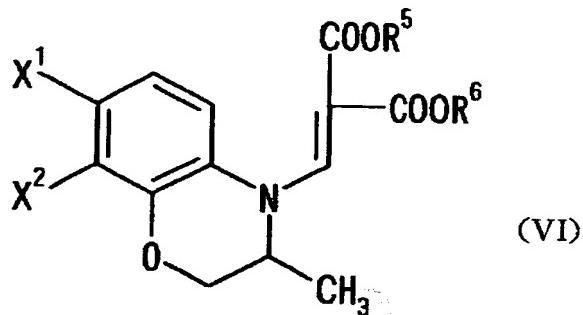
で表わされる化合物を得、そして式

【化25】



(式中、R⁵及びR⁶は、各々独立してアルキル基を意味し、Yは、アルコキシル基、ハロゲン原子またはジアルキルアミノ基を意味する。)で表される化合物と反応させることを特徴とする一般式 (V I)

【化26】

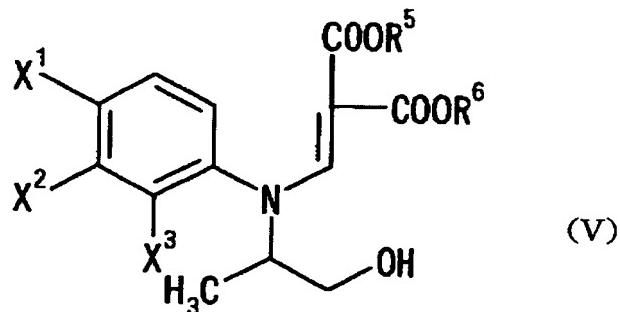


(式中、X¹及びX²は、各々独立してハロゲン原子を意味し、R⁵及びR⁶は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法

【請求項8】 一般式 (V)

【化27】

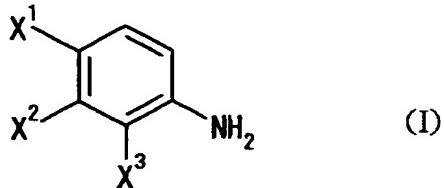


(式中、X¹、X²及びX³は、各々独立してハロゲン原子を意味し、R⁵及びR⁶は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物

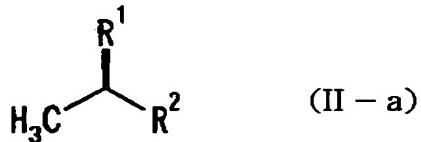
【請求項 9】 一般式 (I)

【化 28】



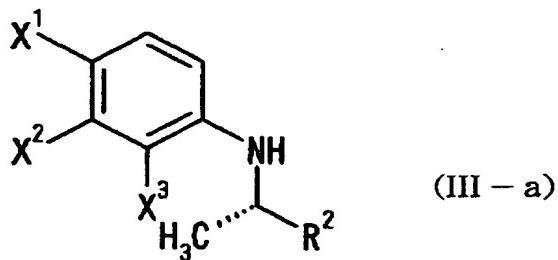
(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)
で表わされる化合物と一般式 (II-a)

【化 29】



[式中、 R^1 は、脱離基を意味し、
 R^2 は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$
(R^3 は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味し、
 R^4 は、水酸基の保護基を意味する。) を意味する。]
で表わされる化合物を、塩基存在下反応させることを特徴とする一般式 (III-a)

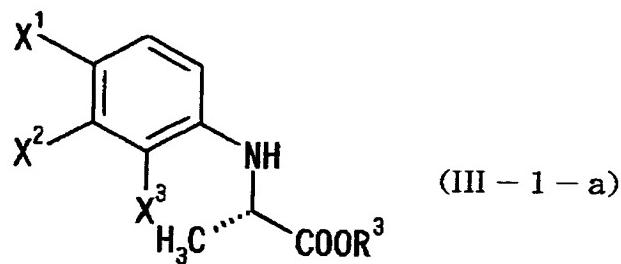
【化 30】



[式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、
 R^2 は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$
(R^3 は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味し、
 R^4 は、水酸基の保護基を意味する。) を意味する。]
で表わされる化合物の製造方法

【請求項10】 一般式 (III-1-a)

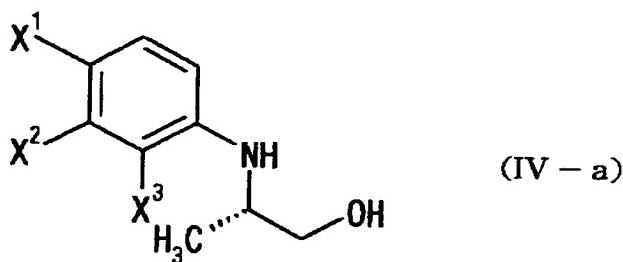
【化31】



(式中、X¹、X²及びX³は、各々独立してハロゲン原子を意味し、R³は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味する。)

で表わされる化合物を、還元することを特徴とする一般式 (IV-a)

【化32】

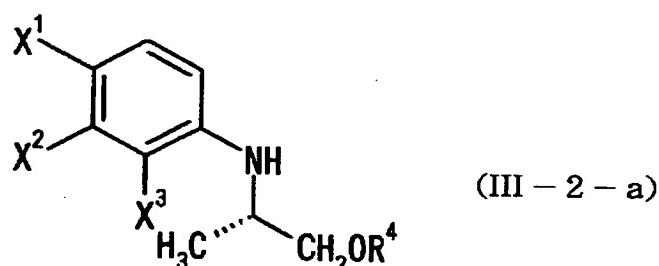


(式中、X¹、X²及びX³は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法

【請求項11】 一般式 (III-2-a)

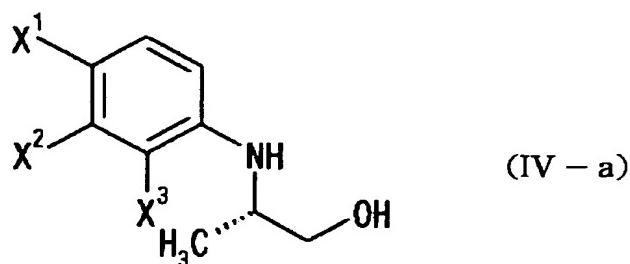
【化33】



(式中、X¹、X²及びX³は、各々独立してハロゲン原子を意味し、R⁴は、水酸基の保護基を意味する。)

で表わされる化合物を脱保護することを特徴とする一般式 (IV-a)

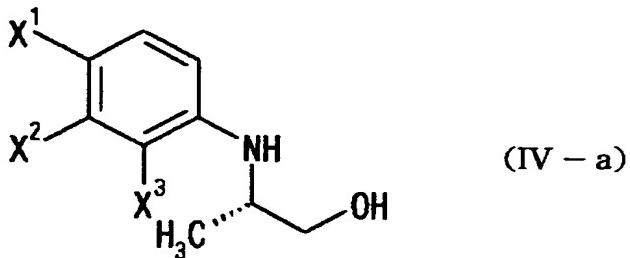
【化34】



(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)
で表わされる化合物の製造方法

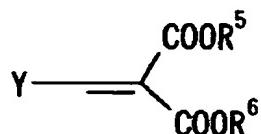
【請求項12】 一般式 (IV-a)

【化35】



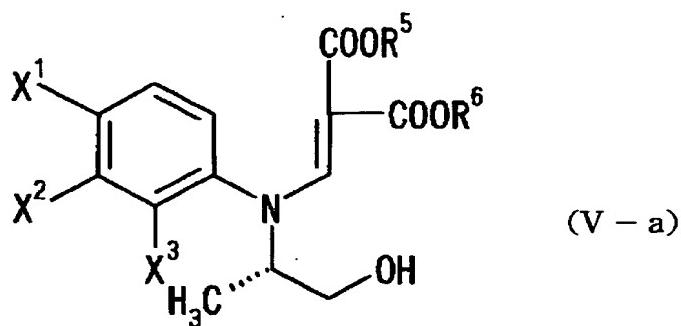
(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)
で表わされる化合物と式

【化36】



(式中、 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味し、
Yは、アルコキシル基、ハロゲン原子またはジアルキルアミノ基を意味する。)
で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式 (V-a)

【化37】

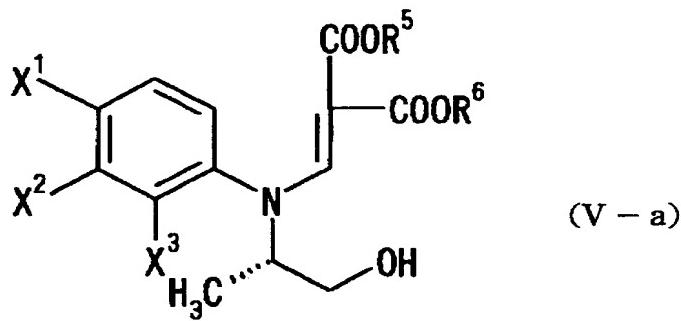


(式中、X¹、X²及びX³は、各々独立してハロゲン原子を意味し、R⁵及びR⁶は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法

【請求項13】 一般式 (V-a)

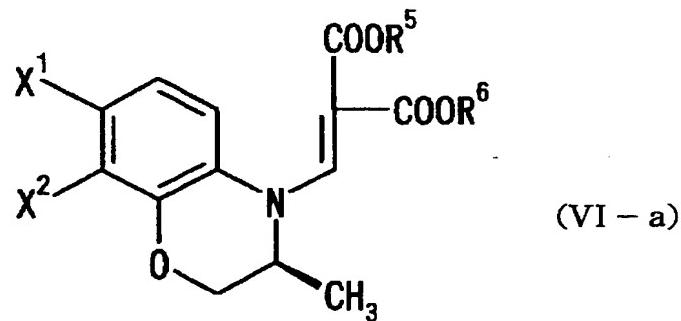
【化38】



(式中、X¹、X²及びX³は、各々独立してハロゲン原子を意味し、R⁵及びR⁶は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物を塩基存在下処理することを特徴とする一般式 (VI-a)

【化39】



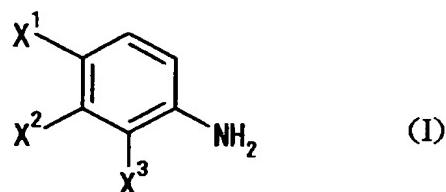
(式中、X¹及びX²は、各々独立してハロゲン原子を意味し、

R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法

【請求項14】 一般式(I)

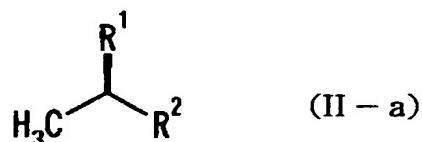
【化40】



(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表わされる化合物と一般式(II-a)

【化41】



[式中、 R^1 は、脱離基を意味し、

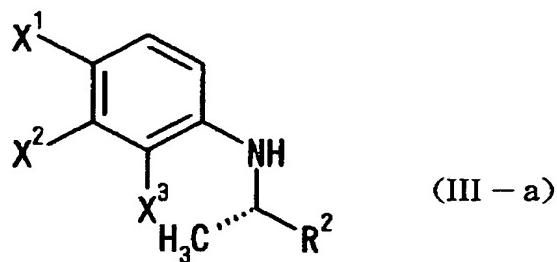
R^2 は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$

(R^3 は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味し、

R^4 は、水酸基の保護基を意味する。)を意味する。]

で表わされる化合物を、塩基存在下反応させ、一般式(III-a)

【化42】



[式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、

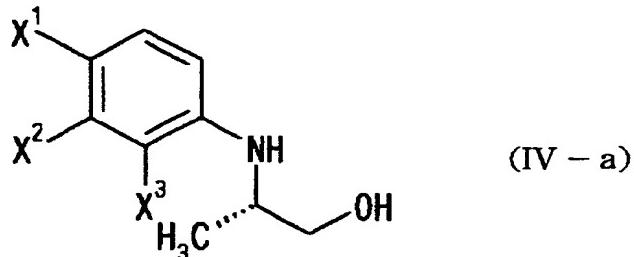
R^2 は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$

(R^3 は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味し、

R^4 は、水酸基の保護基を意味する。)を意味する。]

で表わされる化合物とした後、 R^2 を $-CH_2OH$ に変換して一般式 (IV-a)

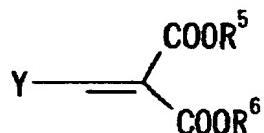
【化43】



(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表わされる化合物とし、次に式

【化44】

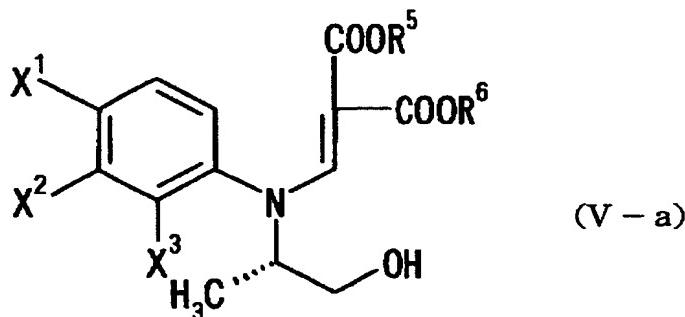


(式中、 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味し、

Y は、アルコキシル基、ハロゲン原子またはジアルキルアミノ基を意味する。)

で表される化合物と反応させ、一般式 (V-a)

【化45】

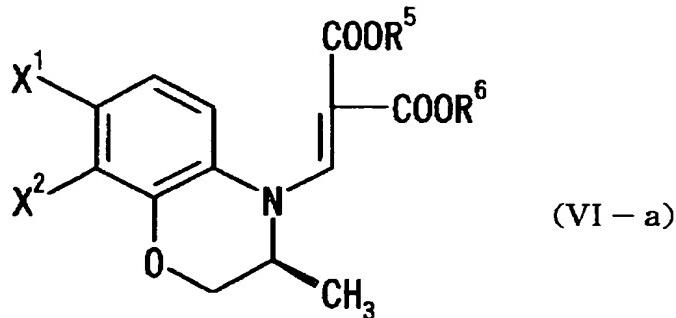


(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、

R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物を得、そして一般式 (V-a) で表わされる化合物を塩基存在下処理することを特徴とする一般式 (VI-a)

【化46】

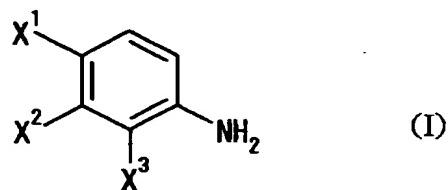


(式中、X¹及びX²は、各々独立してハロゲン原子を意味し、R⁵及びR⁶は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法

【請求項15】 一般式(I)

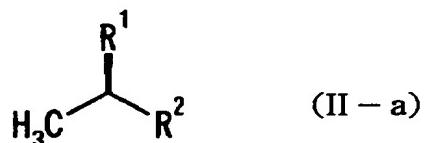
【化47】



(式中、X¹、X²及びX³は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表わされる化合物と一般式(I I - a)

【化48】

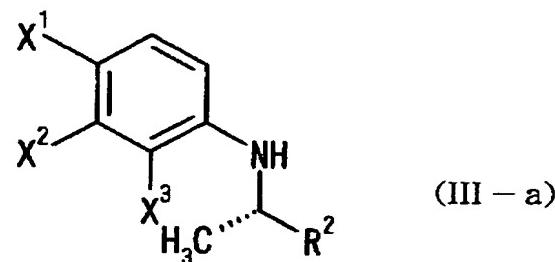


[式中、R¹は、脱離基を意味し、R²は、-COOR³または-CH₂OR⁴

(R³は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味し、R⁴は、水酸基の保護基を意味する。) を意味する。]

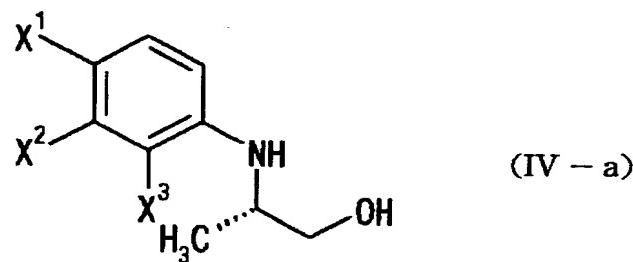
で表わされる化合物を、塩基存在下反応させ、一般式(I I I - a)

【化49】



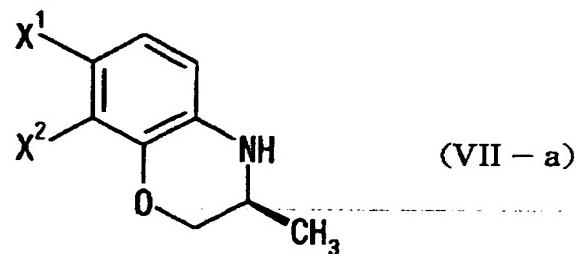
[式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 R^2 は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$
(R^3 は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味し、 R^4 は、水酸基の保護基を意味する。) を意味する。]
で表わされる化合物とした後、 R^2 を $-CH_2OH$ に変換して一般式 (IV-a)

【化50】



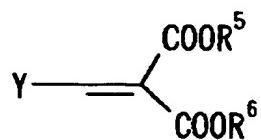
(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)
で表わされる化合物とし、次に一般式 (IV-a) で表わされる化合物を塩基存在下処理し、一般式 (VII-a)

【化51】



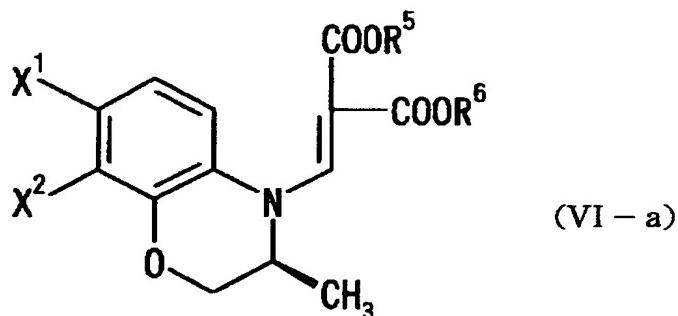
(式中、 X^1 及び X^2 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)
で表わされる化合物を得、そして式

【化52】



(式中、R⁵及びR⁶は、各々独立してアルキル基を意味し、Yは、アルコキシル基、ハロゲン原子またはジアルキルアミノ基を意味する。)で表される化合物と反応させることを特徴とする一般式 (V I - a)

【化53】

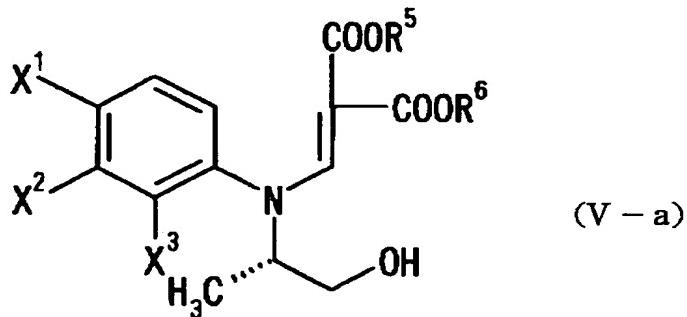


(式中、X¹及びX²は、各々独立してハロゲン原子を意味し、R⁵及びR⁶は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法

【請求項16】 一般式 (V - a)

【化54】



(式中、X¹、X²及びX³は、各々独立してハロゲン原子を意味し、R⁵及びR⁶は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、抗菌性化合物の製造に有用な中間体及びその製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】

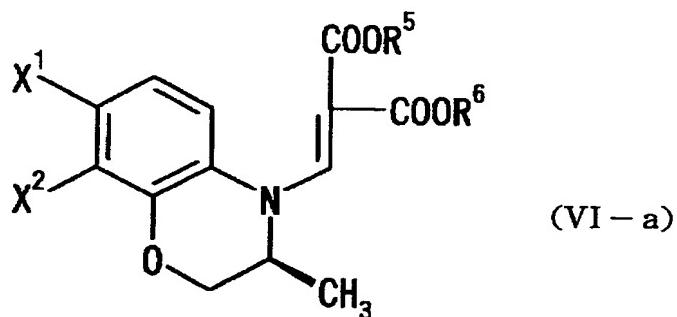
S-(-)9-フルオロ-3-メチル-10-(4-メチル-1-ピペラジニル)-7-オキソ-2,3-ジヒドロ-7H-ピリド[1,2,3-de][1,4]ベンゾオキサジン-6-カルボン酸(特開昭62-252790号公報参照)は優れた合成抗菌剤として知られている。

【0003】

この抗菌剤の製造中間体として、一般式(VI-a)

【0004】

【化55】



(式中、X¹及びX²は、各々独立してハロゲン原子を意味し、R⁵及びR⁶は、各々独立してアルキル基を意味する。)

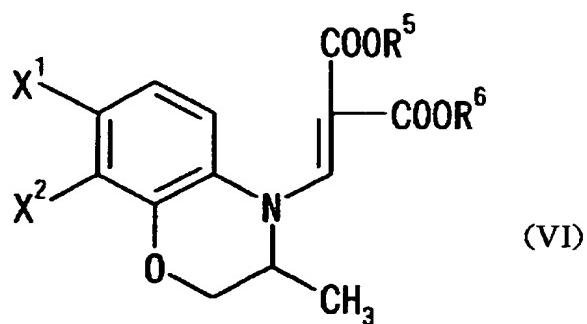
で表わされる化合物(以下、化合物(VI-a)と表わし、他の一般式で表わされる化合物も同様に表わす。)は有用である。

【0005】

また、ラセミ体の9-フルオロ-3-メチル-10-(4-メチル-1-ピペラジニル)-7-オキソ-2,3-ジヒドロ-7H-ピリド[1,2,3-de][1,4]ベンゾオキサジン-6-カルボン酸(オフロキサシン)の中間体として、一般式(VI)

【0006】

【化56】



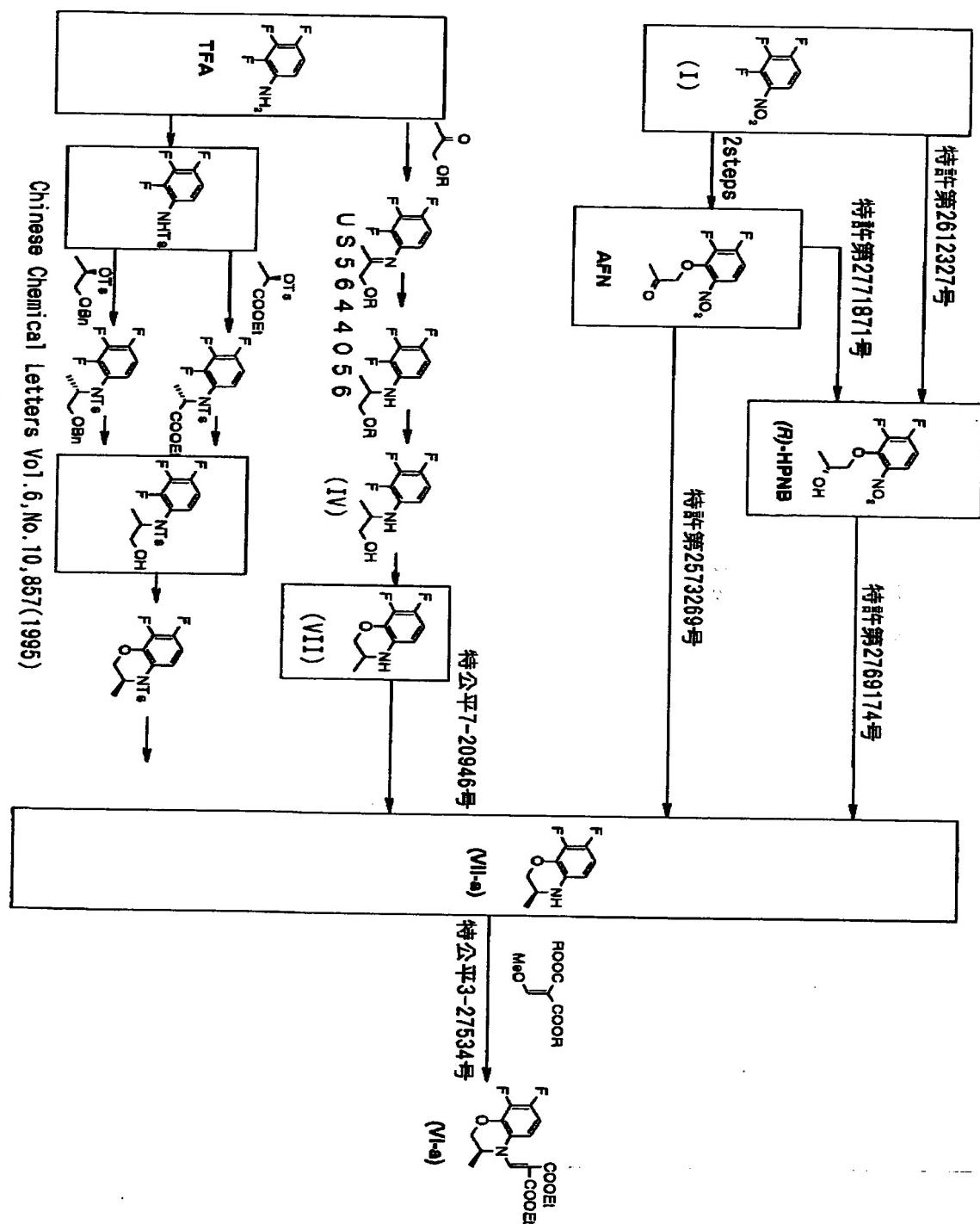
(式中、 X^1 及び X^2 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味する。)
で表わされる化合物は有用である。

【0007】

下記に、化合物(VI-a)の従来の製法を示す。

【0008】

【化57】



【0009】

【発明が解決しようとする課題】

図に示した製法において、特許第2612327号記載の方法は塩基性又は酸

性条件下でエピメリゼーションが起こり、光学活性な (R)-HPNB の収率が低下するという欠点があった。

また、特許第2771871号記載の方法は微生物による還元法であり、生成物の精製が困難であった。

さらに、特許第2573269号記載の方法は、還元剤として使用する不斉水素化アシルオキシホウ素アルカリ金属が高価で、工業的製法としては改良の余地があった。

あるいは、特公平7-20946号公報記載の光学分割法は、理論上50%生じる不要な異性体の再利用法について検討しなければならなかった。

また、U.S.5644056号記載の製法は、ラセミ体の反応について示されたもので、得られた生成物を光学分割しなければならず、不要な異性体のラセミ化または反転が必要であった。なお、この明細書には光学活性体の実験例は示されていなかった。

そして、中国の文献 (Chinese Chemical Letters Vol. 6, No. 10, 857-860 (1995)) 記載の方法では保護基のTs (p-トルエンスルホニルオキシ) 基の脱保護のために工程数が増加してしまうという欠点があった。

【0010】

【発明の実施の形態】

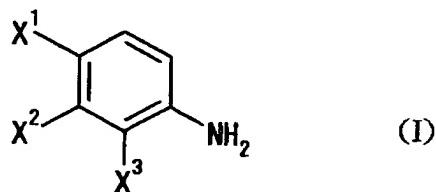
本願発明は、S-(-)9-フルオロ-3-メチル-10-(4-メチル-1-ピペラジニル)-7-オキソ-2,3-ジヒドロ-7H-ピリド[1,2,3-de][1,4]ベンゾオキサジン-6-カルボン酸の重要な中間体である化合物(VI-a)を従来の方法に比較して、安価にまた短工程で合成でき、工業的製法として優れた方法である。

【0011】

即ち、本願発明は、一般式(I)

【0012】

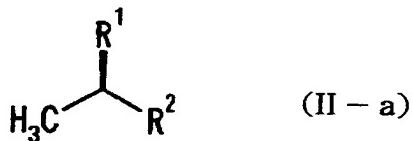
【化58】



(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)
で表わされる化合物と一般式 (II-a)

【0013】

【化59】

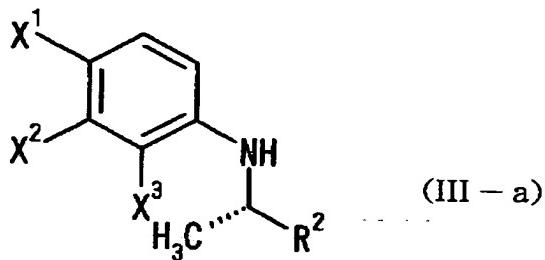


[式中、 R^1 は、脱離基を意味し、
 R^2 は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$
(R^3 は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味し、
 R^4 は、水酸基の保護基を意味する。) を意味する。]

で表わされる化合物を、塩基存在下反応させることを特徴とする一般式 (III-a)

【0014】

【化60】



[式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、
 R^2 は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$
(R^3 は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味し、

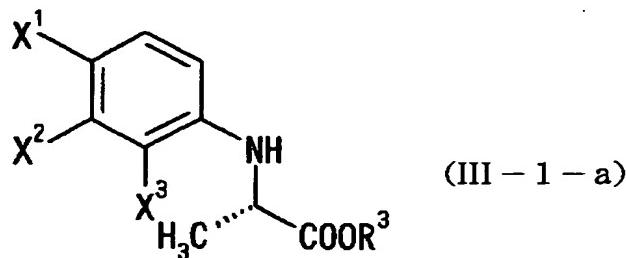
R^4 は、水酸基の保護基を意味する。) を意味する。]

で表わされる化合物の製造方法に関し；

また、一般式 (III-1-a)

【0015】

【化61】

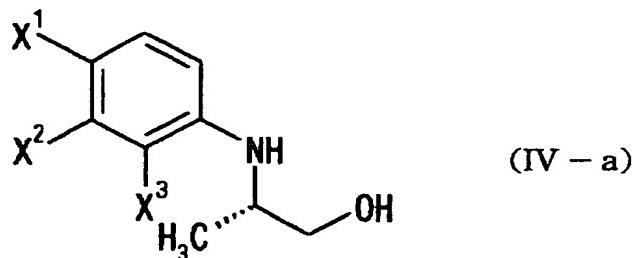


(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 R^3 は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味する。)

で表わされる化合物を、還元することを特徴とする一般式 (IV-a)

【0016】

【化62】



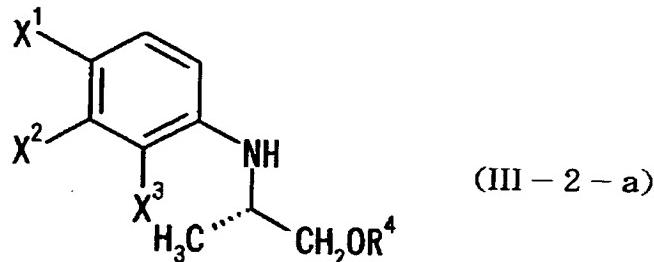
(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法に関し；

あるいは、一般式 (III-2-a)

【0017】

【化63】



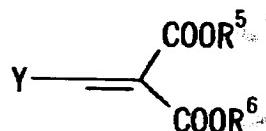
(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 R^4 は、水酸基の保護基を意味する。)

で表わされる化合物を脱保護することを特徴とする一般式 (IV-a) で表わされる化合物の製造方法に關し；

さらに、一般式 (IV-a) で表わされる化合物と式

【0018】

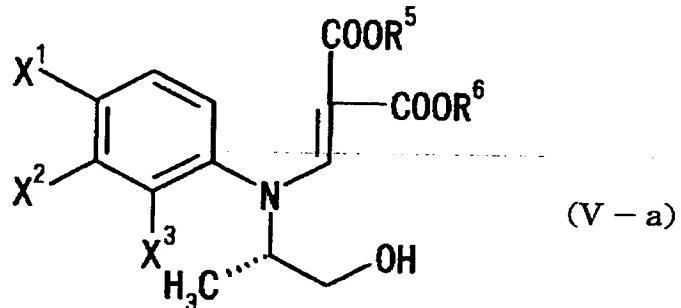
【化64】



(式中、 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味し、 Y は、アルコキシル基、ハロゲン原子またはジアルキルアミノ基を意味する。) で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式 (V-a)

【0019】

【化65】



(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、

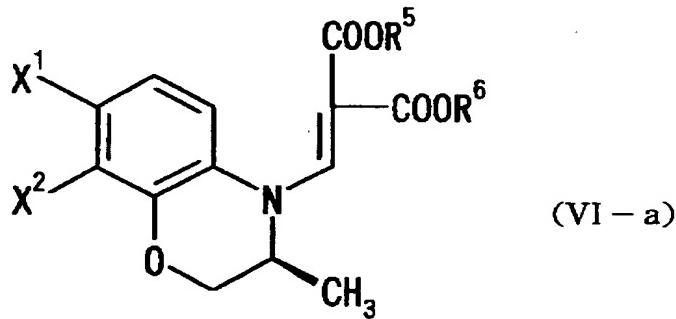
R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法に関し；

そして、一般式(V-a)で表わされる化合物を塩基存在下処理することを特徴とする一般式(VI-a)

【0020】

【化66】



(式中、 X^1 及び X^2 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、

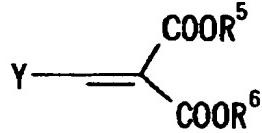
R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法に関し；

また、一般式(I)で表わされる化合物と一般式(II-a)で表わされる化合物を、塩基存在下反応させ、一般式(III-a)で表わされる化合物とした後、 R^2 を $-CH_2OH$ に変換して一般式(IV-a)で表わされる化合物とし、次に式

【0021】

【化67】



(式中、 R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味し、

Yは、アルコキシル基、ハロゲン原子またはジアルキルアミノ基を意味する。)

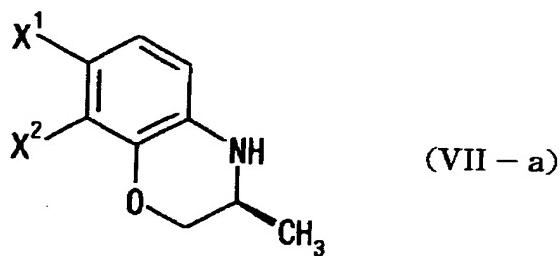
で表されるメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体と反応させ、一般式(V-a)で表わされる化合物を得、そして一般式(V-a)で表わされる化合物を塩基存在下処理することを特徴とする一般式(VI-a)で表わされる化合物の

製造方法に関し；

あるいは、一般式(I)で表わされる化合物と一般式(II-a)で表わされる化合物を、塩基存在下反応させ、一般式(III-a)で表わされる化合物とした後、R²を-CH₂OHに変換して一般式(IV-a)で表わされる化合物とし、次に一般式(IV-a)で表わされる化合物を塩基存在下処理し、一般式(VII-a)

【0022】

【化68】



(式中、X¹及びX²は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表わされる化合物を得、そしてメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体と反応させることを特徴とする一般式(VI-a)で表わされる化合物の製造方法に関するものである。

【0023】

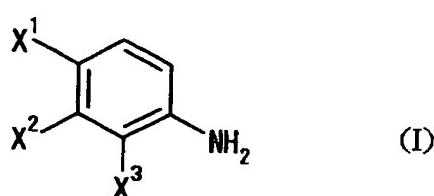
さらには、一般式(III-1-a)で表わされる化合物に関し；

また、一般式(V-a)で表わされる化合物に関するものである。

あるいは、一般式(I)

【0024】

【化69】

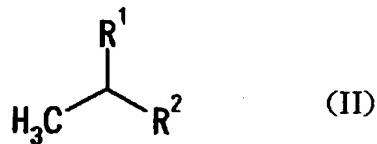


(式中、X¹、X²及びX³は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表わされる化合物と一般式(II)

【0025】

【化70】

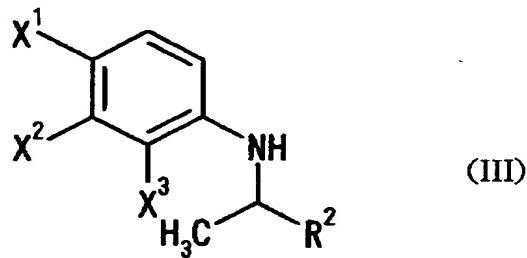


[式中、 R^1 は、脱離基を意味し、
 R^2 は、 $-\text{COOR}^3$ または $-\text{CH}_2\text{OR}^4$
(R^3 は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味し、
 R^4 は、水酸基の保護基を意味する。) を意味する。]

で表わされる化合物を、塩基存在下反応させることを特徴とする一般式 (III)
)

【0026】

【化71】



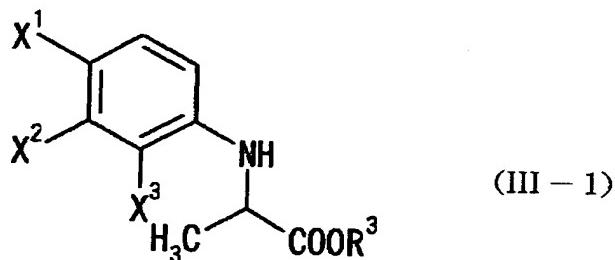
[式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、
 R^2 は、 $-\text{COOR}^3$ または $-\text{CH}_2\text{OR}^4$
(R^3 は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味し、
 R^4 は、水酸基の保護基を意味する。) を意味する。]

で表わされる化合物の製造方法に関し；

また、一般式 (III-1)

【0027】

【化72】

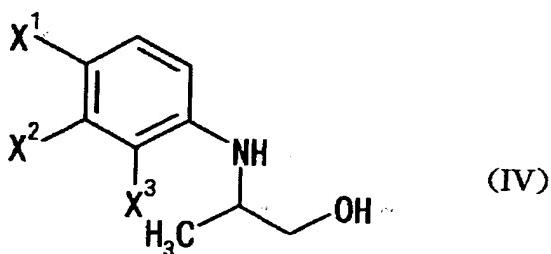


(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 R^3 は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味する。)

で表わされる化合物を、還元することを特徴とする一般式 (IV)

【0028】

【化73】



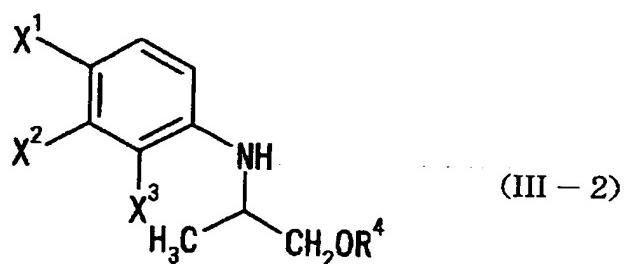
(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法に関し；

あるいは、一般式 (III-2)

【0029】

【化74】



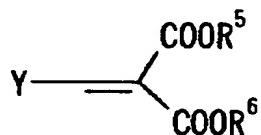
(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 R^4 は、水酸基の保護基を意味する。)

で表わされる化合物を脱保護することを特徴とする一般式（IV）で表わされる化合物の製造方法に関し；

さらに、一般式（IV）で表わされる化合物と式

【0030】

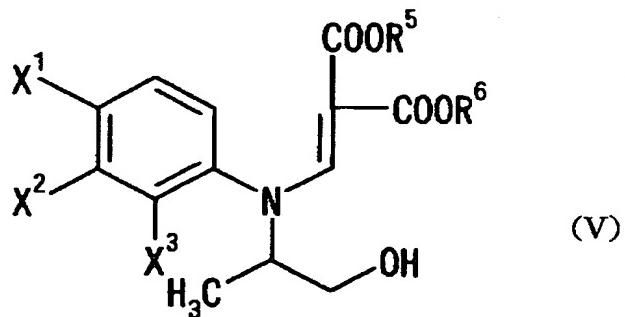
【化75】



(式中、R⁵及びR⁶は、各々独立してアルキル基を意味し、Yは、アルコキシリル基、ハロゲン原子またはジアルキルアミノ基を意味する。)で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式（V）

【0031】

【化76】



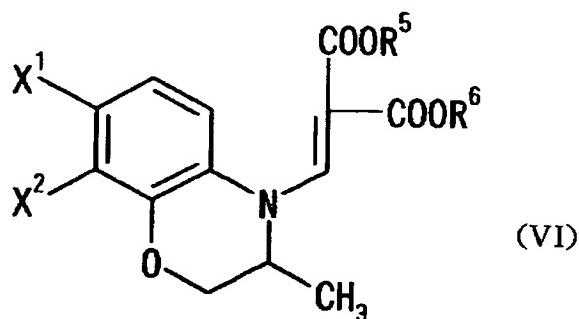
(式中、X¹、X²及びX³は、各々独立してハロゲン原子を意味し、R⁵及びR⁶は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法に関し；

そして、一般式（V）で表わされる化合物を塩基存在下処理することを特徴とする一般式（VI）

【0032】

【化77】



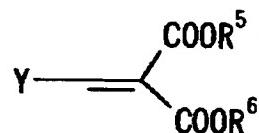
(式中、X¹及びX²は、各々独立してハロゲン原子を意味し、R⁵及びR⁶は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法に関し；

また、一般式(I)で表わされる化合物と一般式(II)で表わされる化合物を、塩基存在下反応させ、一般式(III)で表わされる化合物とした後、R²を-C₂H₅OHに変換して一般式(IV)で表わされる化合物とし、次に式

【0033】

【化78】

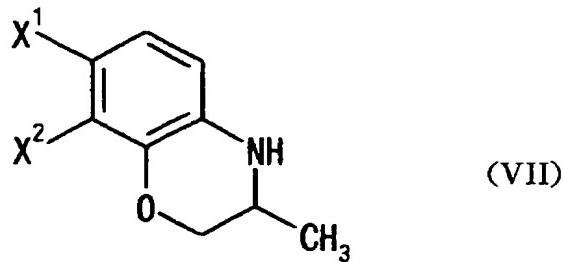


(式中、R⁵及びR⁶は、各々独立してアルキル基を意味し、Yは、アルコキシル基、ハロゲン原子またはジアルキルアミノ基を意味する。)で表されるメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体と反応させ、一般式(V)で表わされる化合物を得、そして一般式(V)で表わされる化合物を塩基存在下処理することを特徴とする一般式(VI)で表わされる化合物の製造方法に関し；

あるいは、一般式(I)で表わされる化合物と一般式(II)で表わされる化合物を、塩基存在下反応させ、一般式(III)で表わされる化合物とした後、R²を-C₂H₅OHに変換して一般式(IV)で表わされる化合物とし、次に一般式(IV)で表わされる化合物を塩基存在下処理し、一般式(VI)

【0034】

【化79】



(式中、 X^1 及び X^2 は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

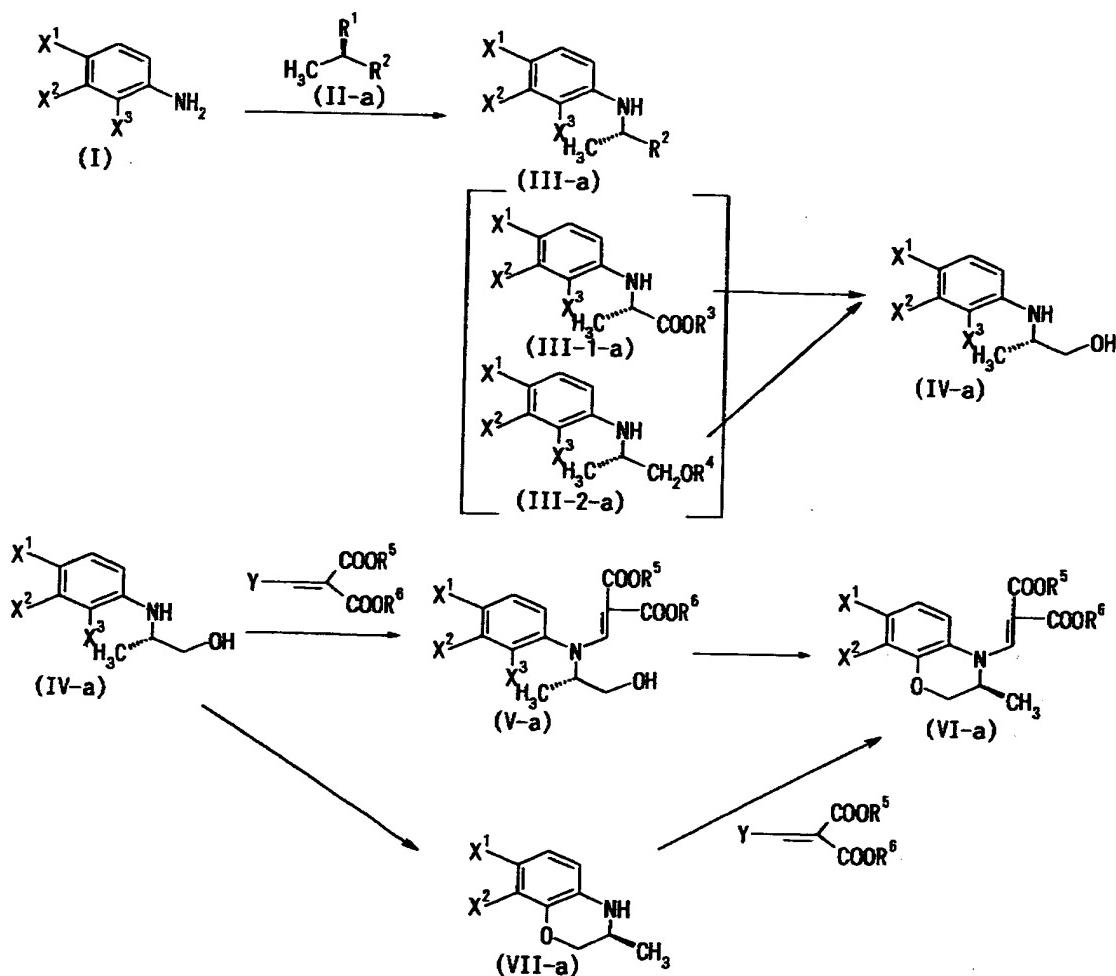
で表わされる化合物を得、そしてメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体と反応させることを特徴とする一般式(VI)で表わされる化合物の製造方法に関するものである。

【0035】

さらには、一般式(III-1)で表わされる化合物に関し；
 また、一般式(V)で表わされる化合物に関するものである。
 本願発明である、化合物(I)から化合物(VI)への製造の工程図を下記に示す。

【0036】

【化80】



上記工程図中、X¹、X²及びX³は、各々独立してハロゲン原子を意味するが、フッ素原子が好ましい。

【0037】

R¹は、脱離基を意味する。脱離基としては、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキニルスルホニルオキシ基または置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ基等を挙げることができる。

置換基を有していてもよいアルキスルホニルオキシ基としては、例えば、メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、プロパンスルホニルオキシ基、ブタンスルホニルオキシ基、イソブタンスルホニルオキシ基、t-ブタン

スルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基が挙げられる。

また、置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ基としては、例えば、ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、m-トルエンスルホニルオキシ基、p-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基、m-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基、p-メトキシベンゼンスルホニルオキシ基、p-クロロベンゼンスルホニルオキシ基、m-クロロベンゼンスルホニルオキシ基、2, 4-ジメチルベンゼンスルホニルオキシ基、3, 5-ジニトロベンゼンスルホニルオキシ基が挙げられる。

脱離基としては、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、塩素原子等が好ましい。

【0038】

R^2 は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$ を意味する。

【0039】

R^3 は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味する。

カルボキシル基の保護基としては、アラルキル基、アルキル基等を挙げることができる。

アラルキル基としては、炭素数1から6のアルキル基とアリール基で構成される基を意味し、具体的にはベンジル基、ナフチルメチル基等を挙げることができる。また、アルキル基とは、直鎖状、分枝上または環状の炭素数1から6のアルキル基を意味し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等を挙げることができる。

R^3 としては、炭素数1から6のアルキル基が好ましく、メチル基、エチル基またはイソプロピル基が特に好ましい。

【0040】

R^4 は、水酸基の保護基を意味し、水酸基の保護基としては、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアシル基等が挙げられる。

置換基を有していてもよいアルキル基としては、メトキシメチル基、メトキシエチル基等が挙げられる。

置換基を有していてもよいアリール基としては、フェニル基、ジメトキシフェニル基、p-メトキシフェニル基等が挙げられる。

置換基を有していてもよいアラルキル基としては、 α -フェニルエチル基、ベンジル基、ニトロベンジル基、トリチル基、トルイル基等が挙げられる。

置換基を有していてもよいアシル基としては、アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンゾイル基等が挙げられる。

R^4 としては、p-ニトロベンゾイル基が好ましい。

【0041】

R^5 及び R^6 は、各々独立してアルキル基を意味するが、メチル基またはエチル基が好ましい。

Yは、アルコキシル基、ハロゲン原子またはジアルキルアミノ基を意味するが、アルコキシル基が好ましい。アルコキシル基としては、メトキシ基またはエトキシ基が好ましい。

【0042】

なお、上記工程図では片方の異性体の製法のみ示したが、化合物(I I - a)の立体配置が逆のものを使用すれば、もう一方の異性体も同様に合成することができる。また、ラセミ体である化合物(I I)を使用すれば、ラセミ体の化合物(V I)を得ることができる。

【0043】

以下に、本願発明を各工程ごとに詳細に述べる。

化合物(I)から化合物(I I I)への工程

化合物(I)と化合物(I I)を、塩基存在下で反応させることにより化合物(I I I)を得ることができる。反応は、通常溶媒中で行う。

化合物(I I)の使用量は、化合物(I)に対して1から2当量でよく、好ましくは1.0から1.1当量の範囲である。

【0044】

塩基としては、無機塩基、有機塩基のいずれでも使用できるが、無機塩基とし

ては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の炭酸塩または炭酸水素塩；フッ化カリウム、フッ化セシウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属のハロゲン化化合物が挙げられる。

有機塩基としては、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン等のトリアルキルアミン；N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン等の炭素数1から4のアルキル基を有するアニリン誘導体；ピリジン、2, 6-ールチジン等の炭素数1から4のアルキル置換基を有してもよいピリジン誘導体等が挙げられる。

なお、R¹がトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の場合は、有機塩基が好ましく、特に2, 6-ールチジンが好ましい。R¹がハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基またはp-トルエンスルホニルオキシ基の場合は、アルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の炭酸塩または炭酸水素塩が好ましく、特に炭酸カリウムが好ましい。

塩基の使用量は化合物(I)に対して1から3当量でよく、好ましくは1. 1から2当量の範囲である。

【0045】

用いる溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒等を挙げるられる。

なお、R¹がトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の場合は、ジクロロメタン、クロロホルム等が好ましい。また、R¹が塩素原子、メタンスルホニルオキシ基またはp-トルエンスルホニルオキシ基の場合は、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、トルエン、アセトン、ジクロロメタン等が好ましい。

溶媒の使用量は化合物（I）に対して5倍量以上でよく、好ましくは10から15倍量の範囲である。

【0046】

R^1 がハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基またはp-トルエンスルホニルオキシ基の場合は添加剤を使用すると収率が向上する。添加剤としては、相間移動触媒、モレキュラーシーブス等を挙げることができる。

相間移動触媒としては、テトラノルマルヘキシリアンモニウムクロライド、テトラノルマルヘキシリアンモニウムヨージド等の第4級アンモニウム塩；18-クラウン-6、15-クラウン-5等のクラウンエーテル等が挙げられる。

添加剤としては、相間移動触媒が好ましく、中でも親油性の第4級アンモニウム塩が好ましい。

添加剤の使用量は、化合物（I）に対して1から100mol%でよく、好ましくは5から30mol%の範囲である。

【0047】

反応温度は、化合物（II）の R^2 が $-COOR^3$ の場合は、使用する溶媒の沸点までであれば特に限定されないが、通常は-5から50°Cでよく、好ましくは-5から室温の範囲である。化合物（II）の R^2 が $-CH_2OR^4$ の場合は、通常-78から50°Cでよく、好ましくは-50から0°Cの範囲で、特に-50°Cから-30°Cの範囲が好ましい。

反応時間は、反応温度によって左右されるが、30分から5日間の範囲でよい。

【0048】

生成物である化合物（III）の R^2 が $-COOR^3$ （化合物（III-1））の場合は、単離せずそのまま次工程に使用でき、化合物（I）から化合物（IV）への工程を連続して行うことができる。

【0049】

化合物（III）から化合物（IV）を製造する工程は、化合物（III）の R^2 が $-COOR^3$ の場合（化合物（III-1））、 R^2 が $-CH_2OR^4$ （化合物（III-2））の場合とで、その方法が異なる。

【0050】

化合物（III-1）から化合物（IV）への工程

化合物（III-1）を、還元することにより化合物（IV）を得ることができる。反応は溶媒中、還元剤存在下処理すればよい。

還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カルシウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化ホウ素マグネシウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等の水素化ホウ素系還元剤；リチウムアルミニウムハイドライド等の水素化アルミニウム系還元剤等が挙げられる。還元剤としては、水素化ホウ素系還元剤が好ましく、水素化ホウ素ナトリウムが特に好ましい。

還元剤の使用量は、化合物（III-1）に対して1.1から2.5当量でよく、好ましくは1.1から1.5当量の範囲である。

【0051】

使用できる溶媒としては、反応に影響がなければ特に限定されないが、メタノール、エタノール、イソプロパノール、t-ブタノール等のアルコール系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒等を挙げることができる。溶媒としては、アルコール系溶媒が好ましく、イソプロパノールが特に好ましい。イソプロパノールを使用する場合、メタノールを0.5から5倍量、好ましくは0.5から2倍量添加すると反応が促進される。

【0052】

反応温度は、反応に悪影響を与えない温度であればよく、好ましくは0から60℃、さらに好ましくは、室温から50℃の範囲である。

反応時間は1時間から20時間の範囲でよい。

【0053】

化合物（III-2）から化合物（IV）への工程

化合物（III-2）を脱保護することにより化合物（IV）を得ることができる。

脱保護は、水酸基の保護基であるR⁴の種類により異なるが、R⁴の種類に応じてこの分野で通常用いられる方法によって行うことができる。

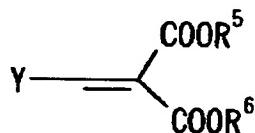
【0054】

化合物（IV）から化合物（V）への工程

この工程は、化合物（IV）に式

【0055】

【化81】



(式中、R⁵及びR⁶は、各々独立してアルキル基を意味し、Yは、アルコキシル基、ハロゲン原子またはジアルキルアミノ基を意味する。)で表されるメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体を加え加熱するか、あるいは化合物（IV）とメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体を溶媒中、塩基および相間移動触媒存在下処理することにより、化合物（V）が得られる。

【0056】

①化合物（IV）にメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体を加え加熱する方法

メチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体は、化合物（IV）に対して1から3当量でよく、好ましくは1.05から1.2当量の範囲である。

【0057】

反応は、無溶媒または溶媒中で行うことができ、用いることができる溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよい。例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジフェニルエーテル等のジアリールエーテル類等が挙げられる。

【0058】

反応は、無溶媒で、あるいは、溶媒としてトルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジフェニルエーテルまたはジフェニルエーテルとジフェニルとの混合物を用いて行うのが好ましい。

反応温度は溶媒の沸点までであれば特に限定されないが、100℃から溶媒の

沸点までの範囲が好ましい。

反応時間は、反応温度に左右されるが通常は1時間から1日である。

【0059】

②化合物(IV)とメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体を溶媒中、塩基および相間移動触媒存在下処理する方法

メチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体は、化合物(IV)に対して1から3当量でよく、好ましくは1.05から2当量の範囲である。

【0060】

溶媒としては、反応に悪影響を与えないものであれば特に限定されないが、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエ斯特系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒等を挙げるられる。この中でも芳香族炭化水素系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、ハロゲン系溶媒が好ましく、さらには、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトン、ジクロロメタン等が好ましい。

【0061】

塩基としては、無機塩基、有機塩基のいずれでも使用できるが、無機塩基としては、ナトリウムハライド、リチウムハライド等のアルカリ金属水素化物；カルシウムハライド等のアルカリ土類金属水素化物；ナトリウムメトキシド、リチウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムエトキシド、ナトリウムターシャルブトキシド、カリウムターシャルブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の炭酸塩または炭酸水素塩；フッ化カリウム、フッ化セシウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属のハロゲン化化合物が挙げられる。

有機塩基としては、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン等のトリアルキルアミン；N，N-ジメチルアニリン、N，N-ジエチルアニリン等の炭素数1から4のアルキル基を有するアニリン誘導体；ピリジン、2，6-ールチジン等の炭素数1から4のアルキル置換基を有してもよいピリジン誘導体；1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等の含窒素複素環化合物等が挙げられる。

この中でも、アルキル金属アルコキシド類、含窒素複素環化合物が好ましく、カリウムターシャルブトキサイド、1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンが特に好ましい。

塩基の使用量は化合物(IV)に対して1から5当量でよく、好ましくは1から3当量の範囲である。

【0062】

反応は、添加剤を加えると収率が向上し、添加剤としては相間移動触媒、モレキュラーシーブス等を挙げることができる。

相間移動触媒としては、テトラノルマルヘキシルアンモニウムクロライド、テトラノルマルヘキシルアンモニウムヨージド等の第4級アンモニウム塩；18-クラウン-6、15-クラウン-5等のクラウンエーテル等が挙げられる。

添加剤としては相間移動触媒が好ましく、中でも親油性の第4級アンモニウム塩が好ましい。

添加剤の使用量は、化合物(IV)に対して1から100mol%でよく、好ましくは5から30mol%の範囲である。

【0063】

反応温度は、溶媒の沸点までであれば特に限定されないが、0℃から60℃の範囲が好ましい。

反応時間は反応温度に左右されるが、1時間から1日の範囲でよい。

【0064】

生成物である化合物(V)は、単離せずそのまま次の工程に使用でき、化合物(IV)から化合物(VI)への工程を連続して行うこともできる。

【0065】

化合物(V)から化合物(VI)への工程

化合物(V)を塩基存在下処理することにより化合物(VI)を得ることができる。

【0066】

塩基としては、無機塩基、有機塩基のいずれでも使用できるが、無機塩基としては、ナトリウムハライド、リチウムハライド等のアルカリ金属水素化物；カルシウムハライド等のアルカリ土類金属水素化物；ナトリウムメトキシド、リチウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムエトキシド、ナトリウムターシャルブトキシド、カリウムターシャルブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の炭酸塩または炭酸水素塩；フッ化カリウム、フッ化セシウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属のハロゲン化化合物を挙げられる。

有機塩基としては、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン等のトリアルキルアミン；N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン等の炭素数1から4のアルキル基を有するアニリン誘導体；ピリジン、2,6-二ルチジン等の炭素数1から4のアルキル置換基を有してもよいピリジン誘導体；1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等の含窒素複素環化合物等が挙げられる。

塩基としてはアルキル金属アルコキシド類が好ましく、カリウムターシャルブトキサイドが特に好ましい。

塩基の使用量は化合物(V)に対して1から5当量でよく、好ましくは1から3当量である。

【0067】

溶媒としては、反応に悪影響を与えないものであれば特に限定されないが、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトン、メチルエチルケト

ン等のケトン系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒等を挙げるられる。

溶媒としては、芳香族炭化水素系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒が好ましく、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトン、ジクロロメタン等が特に好ましい。

【0068】

反応温度は、溶媒の沸点までであれば特に限定されないが、0℃から60℃が好ましい。

反応時間は、反応温度に左右されるが、1時間から1日の範囲でよい。

【0069】

化合物(VI)は、化合物(IV)から、化合物(V)を経由して、ワンポットで合成することもできる。

【0070】

化合物(IV)から化合物(VI)への連続的工程

この工程は、化合物(IV)にメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体を加え、塩基存在下処理することにより、ワンポットで化合物(VI)を得ることができる。

【0071】

メチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体は化合物(IV)に対して1から4当量でよく、好ましくは1.5から3当量の範囲である。

【0072】

溶媒としては、反応に悪影響を与えないものであれば特に限定されないが、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；メタノール、エタノ-

ル、イソプロパノール等のアルコール系溶媒等を挙げるられる。

溶媒としては、芳香族炭化水素系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、ハロゲン系溶媒が好ましく、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトン、ジクロロメタン等が特に好ましい。

【0073】

塩基としては、無機塩基、有機塩基のいずれでも使用できるが、無機塩基としては、ナトリウムハライド、リチウムハライド等のアルカリ金属水素化物；カルシウムハライド等のアルカリ土類金属水素化物；ナトリウムメトキシド、リチウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムエトキシド、ナトリウムターシャルブトキシド、カリウムターシャルブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の炭酸塩または炭酸水素塩、フッ化カリウム、フッ化セシウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属のハロゲン化化合物等が挙げられる。

有機塩基としては、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン等のトリアルキルアミン；N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン等の炭素数1から4のアルキル基を有するアニリン誘導体；ピリジン、2,6-二チジン等の炭素数1から4のアルキル置換基を有してもよいピリジン誘導体；1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]−7-ウンデセン等の含窒素複素環化合物等が挙げられる。

塩基としては、アルキル金属アルコキシド類が好ましく、カリウムターシャルブトキサイドが特に好ましい。

塩基の使用量は化合物(I-V)に対して2から6当量で良く、好ましくは、2から4当量である。

【0074】

反応は、添加剤を加えると収率が向上し、添加剤としては相間移動触媒、モレキュラーシーブス等を挙げることができる。

相間移動触媒としては、テトラノルマルヘキシルアンモニウムクロライド、テ

トラノルマルヘキシルアンモニウムヨージド等の第4級アンモニウム塩等；18-クラウン-6、15-クラウン-5等のクラウンエーテル等が挙げられる。

添加剤としては相間移動触媒が好ましく、親油性の第4級アンモニウム塩が特に好ましい。

添加剤の使用量は、化合物（IV）に対して1から100mol%でよく、好ましくは5から30mol%の範囲である。

【0075】

反応温度は、溶媒の沸点までであれば特に限定されないが、室温から60℃の範囲が好ましい。

反応時間は反応温度に左右されるが、1時間から3日の範囲でよい。る。

【0076】

化合物（IV）から化合物（VII）への工程

化合物（IV）を塩基存在下で処理することにより、化合物（VII）を得ることができる。

【0077】

塩基としては、無機塩基、有機塩基のいずれでも使用できるが、無機塩基としては、ナトリウムハライド、リチウムハライド等のアルカリ金属水素化物；カルシウムハライド等のアルカリ土類金属水素化物；ナトリウムメトキシド、リチウムメトキシド、マグネシウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムエトキシド、マグネシウムエトキシド、ナトリウムターシャルブトキシド、カリウムターシャルブトキシド等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属アルコキシド類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の炭酸塩または炭酸水素塩、フッ化カリウム、フッ化セシウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属のハロゲン化合物等が挙げられる。

有機塩基としては、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン等のトリアルキルアミン；N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン等の炭

素数1から4のアルキル基を有するアニリン誘導体；ピリジン、2, 6-ールチジン等の炭素数1から4のアルキル置換基を有してもよいピリジン誘導体；1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン等の含窒素複素環化合物等が挙げられる。

塩基としては、アルカリ金属またはアルカリ金属の炭酸塩、アルカリ金属水酸化物、アルキル金属アルコキシド類が好ましく、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウムターシャルブトキサイド、ソジウムターシャルブトキサイドが特に好ましい。

塩基の使用量は化合物(IV)に対して1から5当量で良く、好ましくは2から2.5当量である。

【0078】

なお、アルカリ金属またはアルカリ金属の炭酸塩、アルカリ金属水酸化物を用いる場合は、添加剤を使用するのが好ましく、添加剤としては相間移動触媒、モレキュラーシーブス等を挙げることができる。

相間移動触媒としては、テトラノルマルヘキシルアンモニウムクロライド、テトラノルマルヘキシルアンモニウムヨージド等の第4級アンモニウム塩等；18-クラウン-6、15-クラウン-5等のクラウンエーテル等が挙げられる。

添加剤としては相間移動触媒が好ましく、親油性の第4級アンモニウム塩が特に好ましい。

添加剤の使用量は、化合物(IV)に対して1から100mol%でよく、好ましくは5から30mol%の範囲である。

【0079】

溶媒としては、反応に悪影響を与えないものであれば特に限定されないが、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒等を挙げられる。

溶媒としてはアミド系溶媒が好ましく、N, N-ジメチルホルムアミドが特に好ましい。

【0080】

反応温度は、溶媒の沸点までであれば特に限定されないが、60℃から80℃が好ましい。

反応時間は、反応温度に左右されるが、1時間から1日の範囲でよい。

【0081】

化合物（VII）から化合物（VI）への工程

化合物（VII）とメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体を反応させることにより化合物（VI）を得ることができる。

【0082】

この工程は、化合物（VII）にメチレンマロン酸ジアルキルエ斯特ル誘導体を加え加熱するか、あるいは化合物（VII）とメチレンマロン酸ジアルキルエ斯特ル誘導体を溶媒中、塩基存在下処理することにより、化合物（VI）が得られる。

【0083】

①化合物（VII）にメチレンマロン酸ジアルキルエ斯特ル誘導体を加え加熱する方法

メチレンマロン酸ジアルキルエ斯特ル誘導体は、化合物（VII）に対して1から3当量でよく、好ましくは1.05から1.2当量の範囲である。

【0084】

反応は、無溶媒または溶媒中で行うことができ、用いることができる溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよい。例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジフェニルエーテル等のジアリールエーテル類等が挙げられる。

反応は、無溶媒で、あるいは、溶媒としてトルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジフェニルエーテルまたはジフェニルエーテルとジフェニルとの混合物を用いて行うのが好ましい。

【0085】

反応温度は溶媒の沸点までであれば特に限定されないが、100℃から溶媒の沸点までの範囲が好ましい。

反応時間は、反応温度に左右されるが通常は1時間から1日である。

【0086】

②化合物(VII)とメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体を溶媒中、塩基および相間移動触媒存在下処理する方法

メチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体は化合物(VII)に対して1から3当量でよく、好ましくは1.05から2当量の範囲である。

【0087】

溶媒としては、反応に悪影響を与えないものであれば特に限定されないが、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエ斯特系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒等を挙げるられる。

溶媒としては、芳香族炭化水素系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、ハロゲン系溶媒が好ましく、さらには、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトン、ジクロロメタン等が好ましい。

【0088】

塩基としては、無機塩基、有機塩基のいずれでも使用できるが、無機塩基としては、ナトリウムハライド、リチウムハライド等のアルカリ金属水素化物；カルシウムハライド等のアルカリ土類金属水素化物；ナトリウムメトキシド、リチウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムエトキシド、ナトリウムターシャルブトキシド、カリウムターシャルブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の炭酸塩または炭酸水素塩；フッ化カリウム、フッ化

セシウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属のハロゲン化化合物が挙げられる。

有機塩基としては、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン等のトリアルキルアミン；N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン等の炭素数1から4のアルキル基を有するアニリン誘導体；ピリジン、2, 6-ールチジン等の炭素数1から4のアルキル置換基を有してもよいピリジン誘導体；1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0] -7-ウンデセン等の含窒素複素環化合物等が挙げられる。

塩基としてはアルキル金属アルコキシド類が好ましく、カリウムターシャルブトキサイドが特に好ましい。

塩基の使用量は化合物(VII)に対して1から3当量でよく、好ましくは1から2当量の範囲である。

【0089】

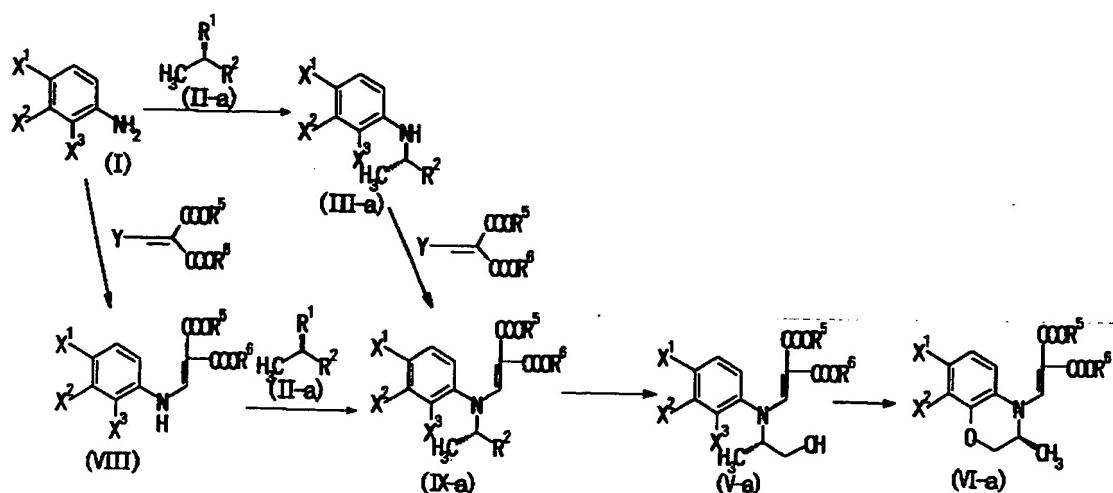
反応時間は反応温度に左右されるが、1時間から1日の範囲でよい。

【0090】

以上述べたように化合物(VII)を製造することができるが、下記の工程によっても製造することができると考えられる。

【0091】

【化82】



【0092】

【実施例】

実施例1

メチル(2S)-2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)プロパネート

氷浴下、D-乳酸メチル(8.5g)、2,6-ルチジン(11.4g)をジクロロメタン(100ml)に溶解し、無水トリフルオロメタンスルホン酸(25.4g)を滴下後、室温へ昇温し30分攪拌した。再度、0℃に冷却し、2,3,4-トリフルオロアニリン(12.0g)のジクロロメタン溶液(30ml)を滴下し、同温にて17時間攪拌した。該溶液に0.5N塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥しろ過した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、油状物質として標題化合物を17.1g(90%)得た。HPLCによる光学純度は97%eeであった。

¹H-NMR(CDCI₃,270MHz) δ : 1.51(d, J = 6.9Hz, 3H), 3.73(s, 3H), 4.07-4.13(m, 1H), 4.22(brs, 1H), 6.22-6.31(m, 1H), 6.73-6.85(m, 1H)

IR(KBr) ν : 3407, 2994, 2956, 1739 cm⁻¹

MS m/z : 233 (M⁺)

【0093】

実施例2

メチル(2S)-2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)プロパネート

2,3,4-トリフルオロアニリン(100mg)をトルエン(1ml)に溶解し、炭酸カリウム(188mg)、メチル(2R)-2-[[(4-メチルフェニル)スルフォニル]オキシ]プロパネート(193mg)、テトラヘキシルアンモニウムクロライド(40mg)を加え、加熱還流下15時間半攪拌した。

実施例1と同様の後処理をした後、実施例1の化合物を標品とした逆相系HPLCにて分析した結果、標題化合物41mg(26%)相当であった。

【0094】

実施例3

メチル(2S)-2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)プロパネート

実施例2の方法に準じて、2, 3, 4-トリフルオロアニリン(100mg)、炭酸カリウム(188mg)、メチル(2R)-2-[(メタンスルfonyl)オキシ]プロパネート(78mg)、テトラヘキシリアンモニウムクロライド(40mg)を用いて縮合反応を実施し、油状の標題化合物を得た。実施例1の化合物を標品とした逆相系HPLCにて分析した結果、標題化合物38mg(24%)相当であった。

【0095】

実施例4

メチル(2S)-2-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ)プロパネート

実施例2の方法に準じて、2, 3, 4-トリフルオロアニリン(100mg)、炭酸カリウム(188mg)、(2S)-クロロプロパネート(92mg)、テトラヘキシリアンモニウムクロライド(40mg)を用いて縮合反応を実施した。実施例1の化合物を標品とした逆相系HPLCにて分析した結果、標題化合物56mg(36%)相当であった。

【0096】

実施例5

(2S)-2-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ)-1-プロパノール

冰浴下、水素化ホウ素ナトリウム(1.2g)をイソプロパノール(50ml)に溶解し、メタノール(5ml)を加えた後、実施例1で得た化合物(5.0g)のイソプロパノール溶液を滴下した。50℃に昇温し1時間攪拌した後、1N塩酸を加えしばらく攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、抽出溶液を水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥しろ過後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、油状物質として標題化合物を3.7g(84%)得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 270MHz) δ : 1.21(d, J = 6.3Hz, 3H), 1.77(brs, 1H), 3.55-3.71(m, 4H), 6.39-6.48(m, 1H), 6.75-6.87(m, 1H)

IR(KBr) n : 3394, 2967, 2933 cm⁻¹

MS m/z : 205 (M⁺)

【0097】

実施例6

ジエチル2-[2,3,4-トリフルオロ[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アニリノ]メチレン]マロネート

実施例5で得た化合物(300mg)、エトキシメチレンマロン酸ジエチル(632mg)およびテトラヘキシルアンモニウムクロリド(57mg)をアセトン(3ml)に溶解し、炭酸カリウム(445mg)加え、室温で4.5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、白色固体の標題化合物を338mg(84%)得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 270MHz) δ : 1.13(t, J = 7.26 Hz, 3H), 1.23(t, J = 7.26 Hz, 3H), 2.34(brs, 1H), 3.62-3.81(m, 5H), 4.16(q, J = 7.26, 2H), 6.87-7.11(m, 2H), 7.70(s, 1H)

IR(KBr) n : 3451, 3093, 2989, 1706, 1678 cm⁻¹

MS m/z : 375 (M⁺)

【0098】

実施例7

ジエチル2-[2,3,4-トリフルオロ[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アニリノ]メチレン]マロネート

実施例5で得た化合物(103mg)、エトキシメチレンマロン酸ジエチル(108mg)およびテトラヘキシルアンモニウムクロリド(29mg)をジクロロメタン(1ml)に溶解し、炭酸カリウム(138mg)加え、室温で22時間攪拌した。反応終了後、残渣を濾去し溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、白色固体の標題化合物を147mg(78%)得た。

【0099】

実施例8

ジエチル2-[2,3,4-トリフルオロ[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アニリノ]メチレン]マロネート

N,N-ジメチルホルムアミド(2ml)にカリウムターシャルブトキサイド

(62mg) を加え0℃に冷却した後、実施例5で得た化合物(100mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(200μl)溶液を滴下した。15分攪拌した後、エトキシメチレンマロン酸ジエチルを滴下し室温で8時間攪拌した。通常の後処理をした後、カラムクロマトグラフィーに付し、白色固体の標題化合物137mg(75%)を得た。

【0100】

実施例9

ジエチル2-[[(2,3,4-トリフルオロ[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アニリノ]メチレン]マロネート

実施例5で得た化合物(100mg)にエトキシメチレンマロン酸ジエチル(127mg)を加えた後、常圧で100℃に加熱しながら1時間攪拌した。さらに減圧下同温で1.5時間攪拌し、常圧に戻し16時間攪拌した。実施例6の化合物を標品とした逆相系HPLCにて分析した結果、標題化合物142mg(78%)相当であった。

【0101】

実施例10

ジメチル2-((2,3,4-トリフルオロ[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アニリノ)メチレン)マロネート

実施例5で得た化合物(103mg)およびメトキシメチレンマロン酸ジエチル(87mg)をトルエン(3ml)に溶解し、21時間加熱還流した後、残渣を濾去し溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、白色結晶の標題化合物125mg(72%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 270MHz) δ : 1.22-1.25(m, 3H), 3.27(s, 1H), 3.57-3.82(m, 8H), 6.96-7.10(m, 2H), 7.76(s, 1H)

IR(KBr) n : 3452, 2954, 1722 cm⁻¹

MS m/z : 347(M⁺), 316, 284

【0102】

実施例11

ジエチル2-[(3S)-7,8-ジフルオロ-3-メチル-2,3-ジヒド

ロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル] メチレン} マロネート

N, N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、氷冷下、カリウムターシャルブトキサイド(74mg)を加え、実施例6で得た化合物(200mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(1ml)溶液を滴下した後、60℃で18時間攪拌した。通常の後処理をした後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、油状の標題化合物を149mg(79%)得た。得られた化合物の物理定数は特許第2769174号記載のものと一致した。

【0103】

実施例12

ジエチル2-{[(3S)-7, 8-ジフルオロ-3-メチル-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル] メチレン} マロネート

N, N-ジメチルホルムアミド(2ml)溶液に、氷冷下、カリウムターシャルブトキサイド(226mg)を加え、実施例5で得た化合物(100mg)とエトキシメチレンマロン酸ジエチル(293mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(0.5ml)溶液を滴下したのち、室温で18時間攪拌した。通常の後処理をした後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、油状の標題化合物113mg(65%)得た。得られた化合物の物理定数は特許第2769174号記載のものと一致した。

【0104】

実施例13

(3S)-(+)-7, 8-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロ-3-メチル-2H-1-[1, 4]ベンゾオキサジン

N, N-ジメチルホルムアミド(2ml)にソジウムハイドライド(39mg)を加えオイルバスで60℃に加熱した後、実施例5で得られた化合物(100mg)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液を滴下し、1時間攪拌した。通常の後処理をした後、カラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物60mg(66%)を得た。HPLCによる光学純度は>94%eeであった。

【0105】

実施例14

(3S) - (+) - 7, 8-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロ-3-メチル-2H
- [1, 4] ベンゾオキサジン

N, N-ジメチルホルムアミド2m1に、氷冷下、カリウムターシャルブトキサイド(110mg)を加え、実施例5で得られた化合物(100mg)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液を滴下し、30分攪拌した。通常の後処理をした後、カラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物72mg(79%)を得た。

HPLCによる光学純度は>94%eeであった。

【0106】

実施例15

ジエチル2-{[(3S)-7, 8-ジフルオロ-3-メチル-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル]メチレン}マロネート

N, N-ジメチルホルムアミド(2.5m1)に、氷冷下、カリウムターシャルブトキサイド(75mg)を加え、実施例13で得られた化合物(100mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(0.5m1)溶液を滴下し、2時間攪拌した。通常の後処理をした後、カラムクロマトグラフィーに付し、油状の標題化合物153mg(88%)を得た。得られた化合物の物理定数は特許第2769174号記載のものと一致した。

【0107】

実施例16

2-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ)プロピル-4-ニトロベンゼン

2-ヒドロキシプロピル-4-ニトロベンゼン(225mg)をジクロロメタン(1m1)に攪拌溶解し、-50℃にて無水トリフルオロメタンスルホン酸(339mg)をジクロロメタン(1m1)に溶解した溶液を加えた。同温で30分攪拌した後、0℃にてジクロロメタンを減圧留去した。残渣をジクロロメタン(1m1)に溶解した後、2, 3, 4-トリフルオロアニリン(147.1mg)をジクロロメタン(1m1)に溶解した溶液を0℃にて滴下し、同温にて30分攪拌した。その溶液にジクロロメタン(10m1)を添加し、水(10m1)で洗浄した。そのジクロロメタン層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて分離精製を行って、黄色結晶の2-(2, 3, 4-トリフ

ルオロアニリノ) プロピル-4-ニトロベンゼンを159.4mg(45%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ : 1.38(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 3.76-3.92(m, 2H), 4.30(dd, $J=5.3, 11.2\text{Hz}$, 1H), 4.49(dd, $J=5.3, 11.2\text{Hz}$, 1H) 6.46-6.55(m, 1H), 6.77-6.88(m, 1H), 8.17(dd, $J=2.0, 6.9\text{Hz}$, 2H), 8.29(dd, $J=2.0, 6.9\text{Hz}$, 1H)

【0108】

実施例17

2-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ)プロピル-4-ニトロベンゼン

2-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ)プロピル-4-ニトロベンゼン(50mg)、水酸化カリウム(11.8mg)、メタノール(2ml)を加え攪拌溶解し室温にて18時間攪拌した。メタノールを減圧留去した後、クロロホルム(5ml)、水(5ml)を加え、分液を行った。クロロホルム層を濃縮し、シリカゲルクロマログラフィーにより精製分離して、無色オイル状の2-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ)プロパノールを19.8mg(69.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ : 1.22(d, $J=5.9\text{Hz}$, 3H), 3.55-3.74(m, 4H), 6.3-6.5(m, 1H), 6.76-6.87(m, 1H)

【0109】

参考例1

2-ヒドロキシプロピル-4-ニトロベンゼン

2-ヒドロキシプロパノール(4.57g)をトルエン(80ml)に攪拌溶解し、0℃にてトリエチルアミン(6.68g)を滴下した。30分同温で攪拌後、p-ニトロベンゾイルクロリド(11.4g)をトルエン(12ml)に溶解した溶液を徐々に加えた。室温に昇温し2時間攪拌した後、ジクロロメタン(50ml)を添加し、析出した結晶を溶解させた。溶液を希炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)で洗浄後、0.5N塩酸水溶液で更に洗浄した。得られた有機層を濃縮し、残渣をトルエン(45ml)に加熱溶解した後、室温で放冷晶析した。析出した結晶を濾取、減圧乾燥して、黄色結晶の2-ヒドロキシプロピル-4-ニトロベンゼンを6.90g(51%)得た。

特平 1 1 - 2 5 3 9 5 8

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ : 1.32(d, 3.6Hz, 3H)、4.24-4.42(m, 3H)、8.22-8.33(m, 4H)

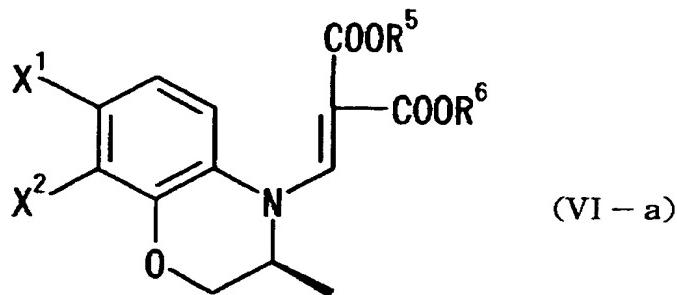
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 抗菌薬の中間体の製造法及びその製造中間体を提供する。

【解決手段】 一般式 (VI-a)

【化1】

(式中、X¹及びX²は、各々独立してハロゲン原子を意味し、R⁵及びR⁶は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法及びその製造中間体

【選択図】 なし

出願人履歴情報

識別番号 [000002831]

1. 変更年月日 1990年 8月28日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区日本橋3丁目14番10号
氏 名 第一製薬株式会社